

## パネルディスカッション

### これからのゲノム医療

司会 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野 前田 高宏

#### 司会者のことば

ゲノム医療は、内科学のみならず、医学全般に関連する医学概念である。私たち社会にもたらす可能性や影響に鑑みれば、人文科学、社会学にも関連するテーマと言っても過言ではない。ゲノム医療は、「ゲノム情報を活用した医療」と「ゲノム編集技術を利用した医療」の2つに大別される。本シンポジウムでは、主に「ゲノム情報を活用した医療」に焦点を当て、各分野のご専門の先生方に、さまざまな観点からゲノム医療の現状、可能性、課題、そして、将来に向けた展望をお話しいただく。

ゲノム情報には、がん細胞などの体細胞系列のゲノム情報と、親から子へ受け継がれる、生殖細胞系列のゲノム情報がある。ヒトの全ゲノムが2001年に初めて解読され、次世代シーケンサー技術の進歩とあいまって、過去20年間にヒトゲノムの情報は劇的に増加した。特に、がんのゲノム情報に関する知見の蓄積はめざましく、がんに関連した遺伝子のみを網羅的に解析する「がん遺伝子パネル検査」は、固形がん臨床の一部となっている。今後、がんゲノム情報は、血液がん、小児がんの分野においても、予防、診断、治療ならびに予後予測といった各観点から活用されることが考えられる。

生殖細胞系列のゲノム情報に関しても、多くの疾患の予防、診断ならびに治療に活用されつつあり、今後、さらにデータが蓄積することで、その重要性はますます高まると予想される。実際、米国のAll of Us Research Programや、英国のUK Biobankに代表されるように、大規模にゲノム情報を集積し、臨床情報とリンクさせることで、疾患の予防、治療、さらには創薬に活用しようとする試みが盛んに行われている。その重要性が認識される一方で、生殖細胞系列のゲノム情報は、究極のプライバシー情報であり、取り扱いには細心の注意を払わなくてはならない。各個人のゲノム情報を尊重する社会システムの構築は、私たち社会における喫緊の課題の1つと言える。

2020年のノーベル化学賞は「ゲノム編集技術の開発」に対して授与された。将来の医療の一翼として「ゲノム医療」の期待が高まるいま、今回このような機会を頂戴したことに感謝したい。本シンポジウムでは、これからのゲノム医療のあり方に関して、専門の先生方にご講演・ご議論いただき、その未来像を皆様と共有できることを確信している。

## 1. ゲノム医療と倫理

京都大学医療倫理学・遺伝医療学 小杉 眞司

遺伝子変異には生殖細胞系列変異と体細胞変異がある。前者は個体を形成する全ての細胞に共通して存在し、遺伝情報として子孫に伝えられ得る。この変異を明らかにするためには、末梢血、皮膚線維芽細胞ならびに毛髪等、人体を構成するどの細胞を用いても検査することが可能である。後者は受精後もしくは出生後に体細胞において後天的に獲得される遺伝子変異であり、原則として次世代に受け継がれることはない。主として悪性腫瘍等にみられる変異である。この変異を明らかにするためには直接、その腫瘍化した細胞もしくは組織を用いて検査することが必要である。「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011 年)は、原則として前者の生殖細胞系列変異に関する遺伝学的検査を対象としている。がん細胞等で後天的に起こった次世代に受け継がれることのない遺伝子変異・遺伝子発現の差異・染色体異常を明らかにするための検査においても、生殖細胞系列の遺伝情報が関係する可能性がある場合は、

「日本医学会ガイドライン」を参照する必要がある。

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響及び家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、1)疾患の発生及び再発の可能性を評価するための家族歴及び病歴の解釈、2)遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源及び研究についての教育、3)インフォームド・チョイス(十分な情報を得たうえでの自律的選択)、及びリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、等が含まれる。遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、全ての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を担当する医師及び医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。

## 2. がんゲノム医療の展望と課題

近畿大学ゲノム生物学教室 西尾 和人

個人が有するがんの遺伝子変異等のゲノム情報をもとに、個々のがんの性質に応じた治療に結び付けるがんゲノム医療は、我が国ではがんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議等により、臨床実装に向けた体制整備が進められてきた。我が国においては、2019 年 6 月に、がん遺

伝子パネル検査が保険適用され、国民皆保険のもとでの検査が実施されている。がん遺伝子パネル検査は、次世代シーケンサー等を用いてがんの遺伝子変異等の遺伝子変化を一度に数十から数百解析し、抗悪性腫瘍薬等の治療薬の選択に役立てる検査をいう。

現状のがん遺伝子パネル検査の実施にあたっては、実施に必要な多職種にわたるがんゲノム

---

各演者の略歴は 122～123 頁に記載

医療に精通した人材は十分とはいえず、その育成が急務とされる。また、遺伝子パネル検査等により、推奨される治療法が見つかっていても、実際に使える薬が多くない等の問題が議論されている。この問題を解決するため、バスケット型臨床試験の充実、患者申出療養制度の効率化ならびに治験情報の一元管理等が図られている。希少がん、小児がん等に対する治療戦略に資するエビデンスが少ないことも課題である。

ゲノム医療の次のステップとして、がんや難

病領域の「全ゲノム解析等実行計画」が策定され、がん領域においては、全ゲノム解析等により、がん医療への活用、日本人のがん全ゲノムデータベースの構築、がんの本態解明ならびに創薬等の産業利用を進めていくとされる。

短期的には血漿中の腫瘍由来の核酸等を用いたりキッドバイオプシーによる層別化医療や再発予測、ゲノム情報に基づく医薬品の使い分け、早期発見等により低侵襲な個別化医療を推進するものと期待される。

### 3. 造血器腫瘍領域のゲノム医療における現状と課題

筑波大学医学医療系血液内科 坂田（柳元）麻実子

造血器腫瘍においては、染色体異常を中心としたゲノム異常について古くから研究され、実臨床にもこれらを検出するための検査が積極的に取り入れられてきた。例えば、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia : CML) については、1970 年代に 9 番と 22 番染色体の相互転座（フィラデルフィア染色体）が発見され、その後の研究により転座点に生じる *BCR-ABL1* 融合遺伝子が発症の鍵となることが明らかにされた。さらには、*ABL1* を標的とするチロシンキナーゼ阻害薬の登場により、CML は「診断から数年で命を落とす疾患」から「経口薬を適切に飲んでいれば生き延びられる疾患」へと劇的に変化した。ゲノム異常に基づいて最適な治療を行う precision medicine の最初の成功例の 1 つである。一方、現在のゲノム医療の主流である遺伝子パネル検査（注：数十～数百遺伝子の異常を同時に解析）は、造血器腫瘍では実用化に至っていない。造血器腫瘍のゲノム医療においては、

(1) 固形がんとは高頻度に生じるゲノム異常の種類が異なることから独自の遺伝子パネル検査の開発が必要、(2) ゲノム医療がもたらす臨床的意義として固形がんにおいては標的治療探索に重点が置かれるが、造血器腫瘍ではこれに加えて診断や予後予測のバイオマーカーとしての期待が大きい、(3) 造血器腫瘍は一般には進行が速く、検体の提出から結果返却までの時間 (turn-around time : TAT) の影響を受けやすい、等の問題点がある。造血器腫瘍におけるゲノム医療実現に向けて、日本血液学会では 2017 年 8 月にゲノム医療委員会を立ち上げた。現在までに造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインを作成し、遺伝子パネル検査に含める方が望ましい遺伝子群や、疾患毎の遺伝子パネル検査の推奨度等についての検討を重ねてきた。造血器腫瘍のゲノム医療に特有の諸問題を解決し、ゲノム医療を進めていく必要がある。

## 4. 新生児・小児領域のゲノム医療

九州大学大学院医学研究院成長発達医学 大賀 正一

新生児・小児に発症する疾患には、稀少で多様な遺伝病が多い。先天異常症、遺伝性神経疾患、先天性代謝異常、原発性免疫不全症、遺伝性造血障害、先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT)、家族性腫瘍、早老症などは生殖細胞系列のゲノム異常に起因する。これらには、理学的所見から診断しやすい症候性遺伝病とそれが難しい非症候性遺伝病がある。表現型と遺伝子型の冗長性の解読が適切な診療につながる。先天異常症を確定診断するための細胞遺伝学的解析には、染色体分析、CGH (comparative genomic hybridization) アレイ、コピー数バリエーション、片親性イソ/ヘテロダイソミーの同定などがある。次世代シーケンズを用いたクリニカル・シーケンズも体制が整い、保険収載疾患も増えてきた。染色体再構成、構造異常、モザイクなど複雑なゲノム変化の解析技術も進んでいる。網羅的遺伝子解析の技術革新により、新規責任遺伝子が次々と同定され、疾患関連バリエーション情報も集積されている。しかし、遺伝子

診断に至るものは全体の約 30% で、治療と予防が可能なものはその一部である。がんゲノム医療の二次的所見ともなる胚細胞異常による遺伝病への挑戦が私たちの課題である。

先天性代謝異常症予防のための新生児マススクリーニングはタンデムマススクリーニングに発展した。重症複合免疫不全症のスクリーニング (TREC/KREC (T-cell receptor excision circle/Kappa-chain recombination excision circle) 法) は一部の地域で始まっている。突然死の乳幼児には、分子剖検から致死性遺伝病が同定可能であることがある。一方で、疾患毎に異なるスクリーニング法は効率的でない。超少子高齢化の日本では、出生後早期からゲノム解析を用いた包括的・効率的健診体制の整備が必要である。ゲノム解析に遺伝カウンセリングは必須である。現在、小児の健康に及ぼす環境要因の解析がエコチル調査で進行中であるが、発がんをエピゲノム制御から早期介入する時代になるかもしれない。広域をカバーする拠点病院の視点で新生児・小児領域のゲノム医療を展望する。

## 5. パーキンソン病のゲノム解析と創薬

東京大学大学院医学系研究科神経内科学 戸田 達史

Parkinson病は、世界で最も多い運動症状を呈する脳疾患であり、進行を抑制する根本的な治療法が未だ見つかっていないコモンな神経難病である。約 10 個の家族性Parkinson病原因遺伝子が明らかにされ、蛋白分解異常からドパミン細胞死に至る経路の重要性が示されている。一方、患者の大多数を占める孤発性Parkinson病は多因

子遺伝性疾患である。

我々はゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) を行い、4つのリスク遺伝子を明らかにした。稀であるが発症への効果の大きいrare variantも重要であり、Gaucher病遺伝子変異も重要なrare variantリスクである。今後はパーソナルゲノム解析が医学研究に応用

されよう。我々のグループは、Parkinson病に GWAS, rare variant解析を行い、孤発性Parkinson病の感受性遺伝子を明らかにしてきたとともに、エクソーム関連解析にもアプローチしている。さらには、薬理遺伝学的アプローチとして、抗Parkinson病薬ゾニサミドの薬剤効果に対するGWASを行い、感受性SNP (single nucleotide polymorphism)を明らかにしてきた。また我々は、悪性黒色腫に対する薬として承認されているダブラフェニブが、Parkinson病の進行を抑制する可能性を持つことを見出した。薬剤データベースなどを利用した解析を用いて、Parkinson病の治療薬候補を同定した。そのうちの1つで

あるダブラフェニブが、培養細胞やマウスのParkinson病モデルにおいて実際に神経保護効果を示すことを示した。この薬剤スクリーニング手法は、Alzheimer病や筋萎縮性側索硬化症などの他の神経難病のみならず、糖尿病や高血圧症といったさまざまな疾患で有用である可能性がある。

病態進展仮説として「伝搬説」が出され、また、多くの臨床試験が発表され、新規治療としてiPS (induced pluripotent stem) 細胞治療なども提唱されている。ここでは、Parkinson病の遺伝子・病態・治療戦略を概観する。